Aus der Universitäts-Frauenklinik mit Poliklinik und Hebammenschule Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. R. Dyroff

Über seltene Fälle von Brenner Tumoren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Karl Walz

aus Fürth i. B.

1963

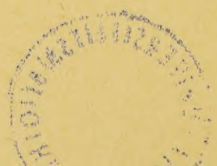
D 29

1965 m 07

Veröffentlicht mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. med. A. Windorfer
Referent: Doz. Dr. med. K. Fuhrmann
Korreferent: Prof. Dr. med. K. G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juli 1963



Nicht einzeln im Buchhandel käuflich
Sonderdruck aus „Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie“
164. Band, 1. Heft, Seite 21—34. 1965
Herausgegeben von Prof. Dr. H. Huber in Kiel
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart

Aus der Univ.-Frauenklinik, Erlangen-Nürnberg
(ehem. Direktor: Prof. Dr. R. Dyroff)
und der geburtsh.-gynäkolog. Abt. des Ev. Krankenhauses Herne i. Westf.
(Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. K. Fuhrmann)

Über seltene Fälle von Brenner-Tumoren

Von **Karl Fuhrmann** und **Karl Walz**

Mit 4 Abbildungen und 3 Tabellen

Brenner-Tumoren kommen in 0,25—6 % aller Ovarialtumoren vor, sie gehören mit etwa 2 % aller soliden Eierstocksgeschwülste zu den seltenen Tumoren des Ovars.

In den letzten 30 Jahren kamen unter 1050 Ovarialtumoren (1932—1962) der Erlanger Univ.-Frauenklinik und unter 1275 Einsendungspräparaten aus Eierstocksgeschwülsten im Path. Institut der Univ. Erlangen [1]) (1944 bis 1962) 6 Fälle von Brenner-Tumoren vor. Die dabei beobachteten Raritäten wie

1. doppelseitiges Auftreten
2. papilläre Wuchsform
3. malignes Wachstum und
4. Vergesellschaftung mit Chorionepitheliom

geben nach eingehendem Studium der Weltliteratur den Anlaß zur Veröffentlichung. Es soll damit ein Beitrag zur Problematik dieser Geschwülste geleistet und überdies ein kritischer umfassender Überblick über den gegenwärtigen Stand unseres Wissens bezüglich der Brenner-Tumoren vermittelt werden.

[1]) Herrn Prof. Müller, Direktor des Path. Instituts der Universität Erlangen-Nürnberg, sei für die Überlassung des Materials gedankt.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK LEIDEN

Häufigkeit

Über die tatsächliche klinische Häufigkeit der Brenner-Tumoren ist nichts bekannt, da diesen Tumoren eine eigene Symptomatologie fehlt. Die aus dem Operations- oder Sektionsgut ermittelten Häufigkeitszahlen liegen bei 0,25—0,6% aller Eierstocksgeschwülste; im eigenen Material 0,25% (14, 37, 41, 45, 48, 55, 67, 71). Der Anteil von Brenner-Tumoren unter den soliden Ovarialtumoren im eigenen Material beträgt übereinstimmend mit der Weltliteratur 2% (14, 48).

Tabelle 1. Häufigkeit der Brenner-Tumoren im Vergleich zu anderen Ovarialtumoren

Autor (Jahr)	Zeitraum (Jahre)	Ovarialtumoren	Brenner-Tumoren	Granulosazelltumoren	Solide Karzin.	Pseudomuzin-Kystome	Seröse Kystome	Fibrome
Töttermann 71 . . (1949)	47	1281 (815)	2	1				
Niesert 44 (1951) .	23	803	1	11	60	269	235	16
Mackinlay 37 (1956)	24	1491	9	19	56	108		27
Frauenklinik Erlangen (1962)	30	1050	5	21	75	102	256	32

Die Tab. 1 zeigt einen Überblick über die Häufigkeit der Brenner-Tumoren im Vergleich zu anderen Ovarialtumoren. Abgesehen von einzelnen Raritäten gehören die Brenner-Tumoren zu den seltensten Eierstocksgeschwülsten (9, 33, 37, 48, 56, 67). Bei Negerinnen sollen Brenner-Tumoren seltener als bei Weißen vorkommen (19, 45, 54, 55).

Die Gesamtzahl der veröffentlichten Brenner-Tumoren bis 1950 liegt bei etwa 300 Fällen. Es dürften bis 1962 noch eine Reihe von Fällen dazugekommen sein; die tatsächliche Zahl dürfte bei weitem höher liegen, da nicht jeder Fall veröffentlicht wird.

Altersverteilung

Brenner-Tumoren treten am häufigsten in den höheren Altersgruppen auf, und zwar zur Zeit der Menopause (21, 42, 45, 49, 67). Die graphische Darstellung der Altersverteilung aus den größten Beobachtungsreihen der letzten 20 Jahre (73) von 128 Fällen (1933—1962) unter Einschluß des eigenen Materials ergibt einen Häufigkeitsgipfel um das 50. Lebensjahr und einen zur Zeit nicht signifikanten Gipfel zur Zeit der Pubertät. Es liegen eine Reihe Beobachtungen von Brenner-Tumoren in der Pubertät und auch bei Neugeborenen vor (7, 24, 25, 65).

Die Ansicht von Nowak und Jones, daß Brenner-Tumoren bei jugendlichen Patienten nicht vorkommen, ist damit durch neuere Untersuchungen in Frage gestellt.

Klinische Symptomatik

Sie ist uncharakteristisch und entspricht allgemein der Symptomatologie der Ovarialtumoren. Es können Stieldrehungserscheinungen auftreten.

Makroskopisches Erscheinungsbild

Brenner-Tumoren treten in allen Zwischenstufen teils als solide, teils als zystische Tumoren auf. Die vor 30 Jahren von Meyer (42) auf Grund nur weniger bis dato bekannter Fälle entwickelte Vorstellung über die makroskopisch-morphologische Entwicklungsreihe (s. Abb. 1) hat ihre volle Bestätigung gefunden. Das zeigt der jetzt mögliche Überblick über mehrere 100 Fälle von Brenner-Tumoren.

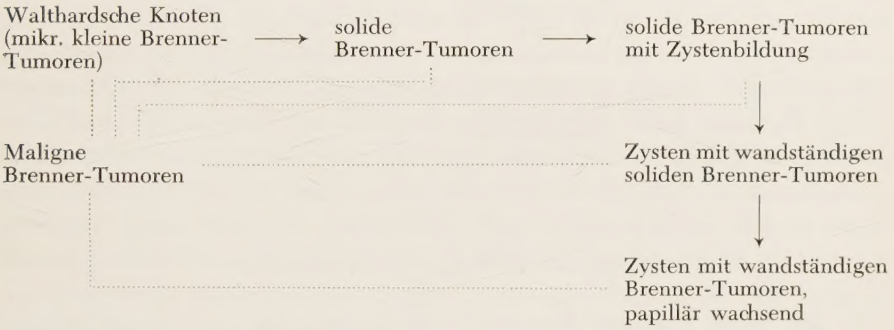


Abb. 1. Entwicklungsreihe der Brenner-Tumoren

Abb. 1 gibt ein modifiziertes Schema wieder; es sind die papillären Wuchsformen hinzugefügt, ferner die malignen Wuchsformen.

In jüngster Zeit wird auf Grund eingehender Studien über die sog. Walthardschen Zellnester die Ansicht vertreten, daß die Walthardschen Zellnester selbst kleine Brenner-Tumoren sind. Wir möchten uns dieser Meinung anschließen, da alle diese Nester dieselben histologischen Kriterien wie Brenner-Tumoren aufweisen (12, 27, 55, 57, 66, 68).

Das makroskopische Bild der eigenen Fälle ist auf Tab. 2 zusammengefaßt. Die Größe der Tumoren ist verschieden. Die in der Literatur angegebenen Maximalgrößen bis zu fast 7 kg (2, 48, 56) werden wohl nur selten erreicht. Im wesentlichen lassen sich die eigenen Fälle als kleine solide Knoten (2), größere solide Knoten (2) und Kystome mit wandständigem Brenner-Knoten (2) einstufen. Besonderheiten, die sofort zur Diagnose „Brenner-Tumoren" führten, fanden sich nicht.

Tabelle 2. Makroskopisches Erscheinungsbild der eigenen Fälle von Brenner-Tumoren

Fall Nr.	Erscheinungsform			Konsistenz	Oberfläche			Lage zum Ovar	
	zyst.	solid	mikroskopisch		glatt	höckerig, knotig	Wandveränderungen	völlige Umwandlung	Ovarialrest vorhanden
1a	+	—	—	zystisch fluktuierend	(+)	—	+	+	--
1b	+	—	—	zystisch paralleastisch	+	—	—	—	+
2a	—	+	—	derb, fibromartig	—	++	—	+	—
2b	—	+	—	derb, knotig	—	+	—	+	(—)
3	—	—	+	—	—	—	—	—	++
4	—	(+)	(+)	—	—	—	—	—	++
5	+	—	—	polyzystisch, von wechselnder Konsistenz	+	—	(+)	+	—
6a	—	+	—	ziemlich derb	+	—	—	+	—
6b	—	+	—	z. T. fest, vielfach gallertig weich	+	—	—	+	—

Doppelseitiges Auftreten

In der Regel kommen Brenner-Tumoren einseitig vor, doppelseitiges Auftreten ist selten (9, 19, 21, 29, 48, 54, 55, 69, 70). Über doppelseitige Brenner-Tumoren fanden wir in der Weltliteratur bis 1962 28 Mitteilungen, mit 3 eigenen Fällen erhöht sich die Zahl auf 31.

In Beziehung zur Gesamtzahl der bisher veröffentlichten Brenner-Tumoren gesetzt sind also doppelseitige Brenner-Tumoren schätzungsweise in 7—10 % der Fälle beschrieben worden. Wie die eigenen 3 Fälle zeigen, kann die Größenentwicklung der doppelseitigen Geschwülste ganz verschieden sein, die Tumoren können ferner solide oder zystisch sein.

Fall 1. W.F.F./429/61, doppelseitiger zystischer Brenner-Tumor rechts.

Mannskopfgroßer zystischer Tumor (5 l Inhalt) mit großem zystischem Hohlraum und derber Wand. In der Wand handflächengroßer papillärer Bezirk von 3—5 cm ∅, in der Umgebung solide Knotenbildungen. Histologische Beschreibung s. u.

Links mandarinengroßes zystisches Ovar mit mandelgroßem Ovarialrestgewebe. In der Wand linsengroße Verdickung. Histologisch: typischer Brenner-Tumor.

Fall 2, A.K. 1089/52 doppelseitiger solider Brenner-Tumor.

Rechts mannskopfgroßer Tumor von derber Konsistenz mit unebener knolliger Oberfläche, auf der Schnittfläche solide mit derber Faserung. Histologisch: typischer Brenner-Tumor.

Links pflaumengroßes Ovar mit derben tumorösen Veränderungen an der Oberfläche, auf der Schnittfläche solide, vom Aussehen eines Fibroms. Histologisch: typischer Brenner-Tumor.

Im Fall 6 (Beschr. s. S. 27) lagen doppelseitige solide Tumoren von Kindskopfgröße vor, es handelte sich um maligne Brenner-Tumoren.

Die Durchsicht der in der Literatur näher beschriebenen Fälle ergibt, daß bei doppelseitigem Auftreten etwa zu gleichen Teilen solide und zystische Tumoren beobachtet werden.

Histologisches Bild

Das histologische Bild des Brenner-Tumors (8, 42, 45) ist weitgehend abgeklärt. Die Diagnose stützt sich auf das in Inseln und Nestern auftretende „Brenner"-Epithel mit ovalen Kernen, welche eine Längsfurchung wie Kaffeebohnen aufweisen („coffee-bean-like appearence", longitudinal grooving), (12, 55, 68, 70, 72). Mitosen fehlen in der Regel. Das Stroma umschließt die Epithelinseln, es erinnert an Ovarialstroma, ist faserreich, fibromartig und faszikulär angeordnet; es kann sich hyalin verändern oder verkalken. Im Inneren der Zellinseln sind vielfach Hohlräume mit Sekretionsprodukten erkennbar. Ein Übergang des Brenner-Epithels in zylindrisches pseudomuzinöses oder seröses bis kubisches Epithel als Auskleidung größerer Zysten läßt sich beobachten. Histochemisch können muzikarminpositive Granula (15, 16, 55, 57, 74) und Lipoide (6, 13, 55, 69, 74) im Zytoplasma nachgewiesen werden. Glykogen (19, 27, 55, 69) wird in verschiedenem Ausmaß gespeichert.

In den eigenen Fällen fand sich überall das typische histologische Bild des Brenner-Tumors. Bei einem der zystischen Tumoren (Fall 1) konnte eine Kontinuität zwischen den Brennerschen Epithelinseln und dem Epithel der großen Zyste nachgewiesen werden.

Der Ansicht, nach welcher jede pseudomuzinöse Zyste einen Brenner-Tumor als Matrix besitzt (72 u. a.) fehlt indes eine allgemeine eindeutige Bestätigung.

Papilläre Wuchsform von Brenner-Tumoren

Das Auftreten papillärer Wuchsform in zystischen Brenner-Tumoren gehört zu den Seltenheiten. In der Weltliteratur konnten wir bisher 6 Beschreibungen finden (15, 16, 36, 51, 57, 70), also in etwa 2 % aller veröffentlichten Brenner-Tumoren. In unserem Material fand sich einmal eine papilläre Wuchsform. Der Besonderheit wegen soll die eigene Beobachtung mikroskopisch dargestellt werden. Makroskopische Beschreibung unter Fall 1, S. 24.

Mikroskopisch: (Abb. 2, bei Lupenvergrößerung). Die eigentliche große Zyste (5 l Inhalt) ist mit zylindrischem Epithel ausgekleidet, in welchem sich Sekretionsprodukte angesammelt haben. Unter dem Zylinderepithel befindet sich eine Reihe Zellagen, deren Bauart mit den papillären Formationen übereinstimmt. In dem papillären Knoten liegen girlandenförmige oder gyriform angeordnete Epithelbänder mit dünner, randständiger, gefäßführender Bindegewebsschicht. Das Epithel erinnert an Plattenepithel. Die Kerne in der Basalschicht liegen dicht, der Zytoplasmaleib ist dunkel. Nach oben werden die Zellen größer, die Kerne runder, vereinzelt sind im Zytoplasma Vakuolen nachzuweisen. Als oberste Schicht findet sich eine flachkubische Zellage, die in den Randbezirken ganz

Abb. 2. Papillärer Brenner-Tumor (Fall 1), Lupenvergrößerung

glatt wird. Kleinere Zysten werden von diesem Epithel umschlossen, in den Randabschnitten typischer Aufbau eines Brenner-Tumors.

Bei der Durchsicht des Präparates zeigt sich eine geringe Kernunruhe. Mitosen fehlen. Eine gewisse Proliferationstendenz ist dieser Tumorform wohl nicht abzusprechen.

Die papillären Tumoren sind in dem Schema (Abb. 1) als weitere Entwicklungsmöglichkeit aus einem wandständigen Brenner-Tumor bei vorhandener großer Zyste eingestuft worden. Die papillären Bildungen lassen sich als fortgeschrittene Manifestation eines mit den verschiedensten Entwicklungspotenzen beladenen Epithels auffassen.

Malignität

Die früher von Meyer (42) vertretene Auffassung, daß Brenner-Tumoren stets gutartig seien, bedarf zweifellos einer Revision, nachdem im letzten Jahrzehnt eine Reihe von Fällen mit malignem Wachstum bekanntgeworden sind. In der Literatur sind bisher 14 Fälle (4, 9, 11, 15, 34, 37, 54, 56, 102) beschrieben worden. Es erscheint also ganz sicher, daß Brenner-

Tumoren maligne entarten können. Im eigenen Fall führte weniger die lokale Diagnose als vielmehr der klinische Verlauf zur Diagnose: maligner Brenner-Tumor.

Fall 6. F.W. 7468/59, 4691/60, 6267/60, Path. Institut.

45jährige Patientin mit Schmerzen rechts aufgenommen, kindskopfgroßer Ovarialtumor palpabel. Operation ergibt einen kindskopfgroßen derben Tumor mit Kapseln von randständig fester, in der Mitte von weicher Konsistenz. Anderes Ovar makroskopisch frei.

Histologisch: Monotones Bild eines fibrösen Bindegewebes mit spindeligen Zellelementen und spärlichen kollagenen Fasern. In das Bindegewebe eingelagert unregelmäßige kleine Nester aus epithelähnlichen Zellelementen, die sich immer wieder zu follikelähnlichen Gruppen anordnen. Hin und wieder in den Epithelinseln zentrale Hohlraumbildung mit unterschiedlicher Epithelauskleidung. Diagnose: solider Brenner-Tumor des Ovars.

8 Monate später wiederum Aufnahme zur Operation wegen linksseitigem Ovarialtumor von Kindskopfgröße, zusätzlich werden von der Patientin starke Lungenbeschwerden angegeben. Bei der Operation Bauchraum frei von Metastasen. Die histologische Untersuchung der Geschwulst links ergibt eine gleichartige Tumorstruktur wie auf der Gegenseite. Es läßt sich auf vielen Abschnitten faserreiches Bindegewebe erkennen, das an Ovarialstroma erinnert. Eingestreut liegen kleine Epithelnester oder Stränge, die aus indifferentem Epithel aufgebaut sind. Recht monotone Architektur der Geschwulst.

Diagnose: Solider Brenner-Tumor des Ovars, als bilateraler Brenner-Tumor gewertet.

1 Monat später kommt die Patientin unter zunehmenden Lungenbeschwerden ad exitum. Die Sektion ergibt eine Karzinomatose der Lunge, die als metastatisch aufzufassen ist. Ein anderer Tumor ist nicht mehr aufzufinden. Histologisch: ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa.

Das schnelle Brenner-Tumor-Wachstum im Ovar der Gegenseite mit kindskopfgroßem Tumor innerhalb von 8 Monaten mit einer Lungenaussaat führt zu der Deutung: maligner Brenner-Tumor mit Lungenmetastasierung. Die erneute Durchsicht der histologischen Präparate läßt histologisch keine andere Diagnose als „Brenner-Tumor" aufkommen. Ein anderer Tumor konnte nicht diagnostiziert werden.

Nach den bisher mitgeteilten Beobachtungen scheinen Brenner-Tumoren mit zystischer Umwandlung eher maligne zu werden als solide Tumoren (1, 15, 16, 37, 54, 102).

Neben den typischen histologischen Zeichen der Malignität tritt im histologischen Bild Verlust der Längsfurchung der Zellkerne auf. Auch das Stroma von Brenner-Tumoren kann sarkomatös erscheinen. In einem Fall wurde ein „Brenner-Tumor-ähnliches Sarkom" beschrieben (4), auch Mischformen mit karzinomatöser und sarkomatöser Entartung (3, 11) scheinen vorzukommen.

Hormonale Wirksamkeit

Eine hormonale Wirksamkeit der Brenner-Tumoren wird einerseits strikt abgelehnt (42, 46, 49, 61, 75), andererseits bis in die letzten Jahre bejaht. Diskutiert wird:

1. Hyperaktivität aller Komponenten ovarieller Hormonproduktion;
2. androgene Wirksamkeit.

Es wurden Fälle von Brenner-Tumoren beschrieben, deren Trägerinnen deutliche Virilierungserscheinungen aufwiesen (28, 34). Erhöhung der 17-Ketosteroide führte zu der Annahme androgener Überproduktion (14, 34, 35, 39, 59).

3. Östrogene Wirksamkeit

Die Annahme von östrogener Wirksamkeit stützt sich auf beobachtete Hyperplasie des Endometriums mit Blutungsstörungen; der Prozentsatz wird bis zu 25 % angegeben (6, 23, 30, 33, 37, 49, 52, 55, 59). Hyperplasie ohne Blutung bis 10 % (43). Die Annahme hormoneller Aktivität wurde durch histochemische Untersuchungen zu untermauern versucht (6, 22, 49, 51), insbesondere sollte der histochemische Nachweis von sudanophilen Substanzen für eine Östrogenproduktion beweisend sein.

Bei kritischer Durchsicht aller Arbeiten, die sich mit dieser Thematik beschäftigen, kommt man zu dem Schluß, daß keinerlei schlüssige Beweise für eine generelle hormonale Aktivität von Brenner-Tumoren vorliegen, insbesondere können die als Beweis für eine hormonelle Aktivität vorgefundenen sudanophilen Substanzen auch bei degenerativen Veränderungen vorkommen. In den eigenen Fällen, in denen der Uterus mituntersucht werden konnte, fand sich kein Hinweis für eine östrogene Wirksamkeit. Man kann annehmen, daß hormonale Wirksamkeit (22, 28) bei Brenner-Tumoren nur in Ausnahmefällen vorkommt, oder daß die beobachtete hormonelle Aktivität Ausdruck einer übergeordneten Störung ist.

Formale Histogenese

Es ist bis heute nicht entschieden, aus welchen Geweben Brenner-Tumoren entstehen, obwohl eine Reihe Entstehungstheorien entwickelt wurden, wobei aus den angetroffenen Gewebsarten Rückschlüsse (meist infolge einer morphologischen Ähnlichkeit) auf die Genese gezogen wurden. Im wesentlichen sollen Brenner-Tumoren aus folgenden Gewebsarten hervorgehen:

1. aus Walthardschen Zellnestern (12, 15, 17, 18, 48, 55, 56);
2. aus der Rete Ovarii (Markstränge) (13, 26, 31, 33, 60, 61, 63, 66);

3. aus dem Coelomepithel [mesonephridisches Epithel (32)];
4. bei einseitiger Teratomentwicklung (55 u.a.);
5. aus dem Ovarialstroma (69, 70 u. a.);
6. aus dem Peritonealepithel (53);
7. aus dem Oberflächenepithel des Ovars (46 u. a.);
8. oder bei Speicherungsvorgängen in Fibromen (50).

Die eigenen Beobachtungen lassen morphologisch keine Rückschlüsse auf die Genese zu.

Die Übersicht zeigt, daß fast alle im Ovar vorkommenden Gewebearten für die Entstehung der Brenner-Tumoren angeschuldigt werden, ohne daß es bisher zu einer einheitlichen Auffassung kam. Bei kritischer Durchleuchtung aller bisher erfolgten Beschreibungen bezüglich der Histologie glauben wir uns bisher nur zu folgender Aussage berechtigt:

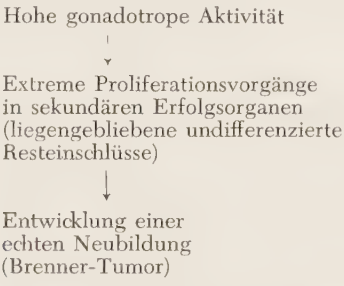


Abb. 3. Entwicklungsreihe von Brenner-Tumoren (kausale Histogenese, nach Stange und Schaumkell)

1. Morphologisch besteht in der Art der Tumorbildung eine lückenlose Reihe (s. Schema) vom sog. Walthardschen Zellknoten bis zum papillären Brenner-Tumor sowie maligner Entartung, wie zahlreiche Einzelbeobachtungen unter Einschluß der eigenen Fälle zeigen. Wie schon früher betont, glauben wir, daß die sog. Walthardschen Zellknoten an der Anfangsseite der Entwicklung stehen und selbst bereits kleine bis kleinste Brenner-Tumoren darstellen (s. o.).
2. Brenner-Tumoren entstehen dysontogenisch aus embryonalen Zellformationen.

Es kommt u. E. als Ausgangsmaterial nur ein Gewebe in Frage, welches die 3 beim Brenner-Tumor zu beobachtenden Entwicklungspotenzen aufweist, nämlich seröses Epithel, Schleimepithel und Plattenepithel. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine Ausdifferenzierung bis zum Coelomepithel, da bei anderen embryonalen Geweben mit der Ausbildung andersartiger Potenzen gerechnet werden müßte. Die Ausbildung des Stromaanteils erfolgt u. E. nach induktiv in der Geschwulsteinheit, Epithel- und Bindegewebe, denn bereits kleinste Brenner-Tumoren zeigen eine Ausbil-

dung von typischem, dem Ovarialstroma ähnlichem Bindegewebe (13, 70). Es ist sicher nicht richtig, Brenner-Tumoren als eine Geschwulstbildung aufzufassen, welche sich nur aus dem Ovarialstroma entwickelt.

Kausale Histogenese

Die Theorie, nach welcher Brenner-Tumoren als Folge von entzündlichen Vorgängen auftreten sollen, besitzt wohl nur noch historisches Interesse.

In letzter Zeit wurden den gonadatropen Hormonen eine Rolle bei der Entstehung der Brenner-Tumoren zugesprochen. Zu dieser Annahme führte die Beobachtung, daß Brenner-Tumoren in Zeiten hormonaler Umstellung häufiger auftreten. Besonders häufig sind Brenner-Tumoren zur Zeit des Erlöschens der Ovarialfunktion mit überschießender hypophysärer Gonadotropinbildung (s. o.). Auch in der Pubertät (7, 24, 25, 65) und in der Schwangerschaft (5, 38, 45, 58) wird ein Einfluß der gonadotropen Aktivität vermutet.

Es erscheint wichtig, in diesem Zusammenhang immer wieder Fälle aufzuzeigen, welche zur Stützung dieser Hypothese dienen können.

Eine eigene Beobachtung zeigt die Vergesellschaftung des Brenner-Tumors mit Chorionepitheliom. Einen Parallelfall konnten wir in der Weltliteratur nicht feststellen.

Fall 3. F. F., 43 Jahre, Nr. 3143/55.

Klinische Aufnahme wegen Blutungen bei Gravidität mit erheblich höherem Fundusstand, als es der Zeit der Amenorrhoe entsprechen würde. Der in Verdünnung 1 : 100 positive Froschtest legt den Verdacht auf eine Blasenmole nahe. Die Abrasio ergibt ein typisches Chorionepitheliom. Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe. 5 Monate nach der letzten Regelblutung. Nachbestrahlung. Komplikationsloser Verlauf, Heilung.

Operationsbefund: Uterus kindskopfgroß, aufgelockert, im Kavum Knoten von blutiger Färbung, in die Wand übergehend. Beide Ovarien vergrößert, zystisch, mit höckeriger Oberfläche.

Mikroskopisch: Im Uterus typisches Chorionepitheliom (Abb. 4). Im Ovar links reichlich luteinisiertes Gewebe. In einem umschriebenen Bezirk in der Ovarialrinde sind mehrere Epithelinseln zu erkennen, die von dem übrigen Ovarialstroma durch eine zirkuläre, etwas dichtere Bindegewebslage abgegrenzt sind. Die Epithelnester sind unregelmäßig verstreut, von rundlicher bis ovaler Form mit kleinen zentralen Hohlraumbildungen. Die Epithelkerne rundlich bis oval, gleichförmig mit deutlich sichtbarem Nukleolus und typischer Kaffeebohnenstruktur.

Diagnose: Luteinzysten im Ovar, kleinere Geschwulst vom Brenner-Typ.

Die gonadotrope Reaktion (s. Tab. 3) ergab bis zu etwa 1 Jahr nach der Operation noch positive Werte, weitere Kontrollen sind negativ. Patientin ist rezidivfrei geblieben.

Die Beobachtung stützt die Hypothese, nach welcher Brenner-Tumoren als Folge erhöhter Gonadotropinaktivität entstehen können.

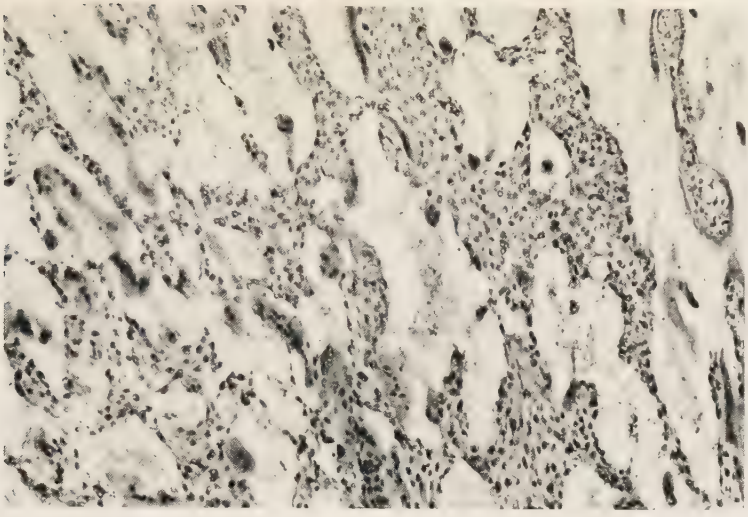


Abb. 4. Chorionepitheliom (Fall 3)

Tabelle 3. Klinische und biologische Daten bei Fall von Brenner-Tumor bei Chorionepitheliom

Datum	Gonadotropinreaktion	Klinischer Befund
1954		Letzte normale Menstruation 4. 11.—10. 11. 1954 4. 12.— 8. 12. 1954
2. 2. 1955	Froschtest 1 : 100 +	Abrasio bei Abort
15. 2. 1955	AZR 1 : 100 +	Schmierblutung
15. 3. 1955	Froschtest 1 : 100 +	Blutungen, stärker
18. 3. 1955	AZR +	Erneute Abrasio, Deziduarest + Chorionzellen
15. 4. 1955	AZR 1 : 100 +	Blutung hält weiter an
29. 4. 1955		Operation, Chorionepitheliom Nachbestrahlung
9. 7. 1956	AZR 1 : 100 (+)	Kein Anhalt für Rezidiv
28. 8. 1956	AZR + Froschtest +	Kein Anhalt für Rezidiv
12. 7. 1957, 13. 3. 1958 6. 7. 1962	AZR — Froschtest —	

Diskussion

In der Arbeit werden 6 Fälle von Brenner-Tumoren erneut untersucht und histologisch analysiert. Durch die Darstellung von Raritäten wird die Kenntnis der Formen der Brenner-Tumoren erweitert. Besondere Aufmerksamkeit ist weiterhin den seltenen papillären Tumorformen zu widmen. Es ist ganz sicher, daß Brenner-Tumoren in einem gewissen Prozentsatz maligne entarten können. Aus dem doppelseitigen Vorkommen der Bren-

ner-Tumoren mit ausgeprägten Größendifferenzen ergibt sich für die Klinik der zwingende Schluß, beim operativen Vorgehen, wenn möglich, das Ovar der Gegenseite mitzuentfernen, da hier schon ein mikroskopisch kleiner Brenner-Tumor entwickelt sein kann.

Während die formale histogenetische Deutung der Brenner-Tumoren vorerst noch spekulativ bleiben muß, scheint in der kausalen Histogenese der Einfluß der erhöhten gonadotropen Aktivität (s. Schema von Stange und Schaumkell) (64) durchaus diskutabel, wie das Vorkommen von Brenner-Tumoren bei erhöhter Gonadotropinbildung zeigt. In einem eigenen Fall konnte ein kleiner Brenner-Tumor bei Chorionepitheliom beobachtet werden, bei welchem die Choriongonadotropinbildung bekanntlich hoch ist. Es besitzt deshalb die Annahme eine gewisse Wahrscheinlichkeit, wonach erhöhte Sekretion von gonadotropen Stoffen zu Proliferation pluripotenter Zellnester im Ovar führen kann. Gonadotropine könnten also als auslösender Faktor für eine Brenner-Tumor-Bildung in Frage kommen. Bei der Seltenheit der Brenner-Tumoren ist diese Hypothese aber schwer zu beweisen. Es liegen bisher nur eine Reihe von Hormonbestimmungen in einschlägigen Fällen vor. In unserem Falle konnte eine Überproduktion von Choriongonadotropin klinisch-biologisch gesichert und auch weiter verfolgt werden. Für die Klinik ergibt sich daraus die Schlußfolgerung, bei Fällen von Brenner-Tumoren, wenn möglich, eine Bestimmung der gonadotropen Aktivität und eines allgemeinen Hormonstatus vornehmen zu lassen, um damit die aufgestellte Hypothese zu stützen. Weitere Untersuchungen müssen uns hier Klarheit schaffen.

Zusammenfassung: 1. Unter 2325 Ovarialtumoren konnten 6 Brenner-Tumoren beobachtet werden. Das entspricht einer Häufigkeit von 0,25% und 2% aller soliden Ovarialtumoren.

In 3 Fällen traten die Brenner-Tumoren bilateral auf. Das doppelseitige Auftreten wird auf Grund der Literaturübersicht auf etwa 7—10% geschätzt.

2. Im eigenen Material waren alle makroskopischen und mikroskopischen Erscheinungsbilder der Brenner-Tumoren vorhanden. In einem Fall konnte die seltene papilläre Wuchsform beobachtet werden, die bisher 6mal beschrieben wurde.

3. Maligne Brenner-Tumoren wurden bisher 14mal beschrieben. Durch eine eigene Beobachtung erhöht sich die Zahl auf 15.

4. Eine dysontogenetische Entstehung der Brenner-Tumoren ist wahrscheinlich. Die formale Histogenese wird diskutiert.

5. In der kausalen Histogenese der Brenner-Tumoren besitzt die Hypothese von der Entstehung der Brenner-Tumoren durch eine erhöhte gonadotrope Aktivität einige Wahrscheinlichkeit. Es wird erstmals das Vorkommen eines Brenner-Tumors bei Chorionepitheliom beschrieben. Zur weiteren Stützung der Hypothese wären Untersuchungen des hormonalen Gesamtstatus und Bestimmungen der gonadotropen Aktivität bei Trägerinnen von Brenner-Tumoren geeignet.

6. Eine hormonale Wirksamkeit der Brenner-Tumoren selbst läßt sich nicht nachweisen.

About rare cases of Brenner tumours.

Summary: 1. Among 2325 ovarian tumours the authors were able to observe 6 Brenner tumours. This corresponds to a frequency of 0,25% and to 2% of all solid ovarian tumours.

In 3 cases, the Brenner tumours were found to involve both sides. According to bibliographic data, the incidence of a bilateral occurrence is estimated with 7—10%.

2. In the material of the authors, all the macroscopic and microscopic types of appearance of the Brenner tumours were present. In one case, the rare papillary type could be observed which hitherto has been described in 6 instances.

3. Malignant Brenner tumours have been described so far in 14 instances. With one personally observed case, this number increases to 15.

4. A dysontogenetic etiology of the Brenner tumours seems likely. The formal histogenesis is discussed.

5. In the causal histogenesis of the Brenner tumours, the hypothesis about the development of these tumours on account of an increased gonadotropic activity has some probability. For the first time, the authors describe the occurrence of a Brenner tumour in chorionepithelioma. For a further support of this hypothesis, investigations of the total hormonal status and determinations of the gonadotropic activity in carriers of Brenner tumours would be of value.

6. A hormonal effectiveness of the Brenner tumours themselves cannot be established.

Schrifttum

1. Abell, M. R.: Cancer (Philadelphia) 1957, Bd. 10, S. 1263. — 2. Averbach, Promin und Hanna: Am. J. Obstetr. Gynec. 1956, Bd. 74, S. 207. — 3. Bamforth, J., Dempster, K. R., und Garland, G. U.: J. Obstetr. (London) 1956, Bd. 64, S. 344. — 4. Behrens: Arch. Geschwulstforschung 1953, Bd. 5, S. 212. — 5. Bhende, E.: Ind. Med. Gaz. 1947, Bd. 82, S. 322. — 6. Biggart und Macafee: J. Obstetr. Gynec. Brit. Emp. 1955, Bd. 62, S. 829. — 7. Bland und Goldstein: Surg. Gynec. Obstetr. 1935, Bd. 61, S. 250. — 8. Brenner, F.: Frankf. Z. Path. 1907, Bd. 1, S. 150. — 9. Bungard, R. J., und Haug, W. A.: Am. J. Obstetr. Gynec. 1959, Bd. 77, S. 660. — 10. Büngeler, W. A.: Verh. Dtsch. Ges. Path. 1951; zit. bei Stange. — 11. Conill-Sera, V.: Acta ginecol. (Madrid) 1955, Bd. 6, S. 333. — 12. Danforth, W.: Am. J. Obstetr. Gynec. 1942, Bd. 43, S. 984. — 13. Dhom, G.: Arch. Gyn. 1952, Bd. 184, S. 32. — 14. Dockerty: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. 1941, Bd. 16, S. 91. — 15. Dubrauszky, V., und v. Massenbach, W.: Zbl. Gyn. 1947, H. 4, S. 370. — 16. Dubrauszky, V.: Geburtsh. u. Frauenhk. 1949, Bd. 9, S. 473. — 17. Ders.: Z. Geburtsh. 1957, Bd. 148, S. 82. — 18. Fauvet, E.: Arch. Gyn. 1935, Bd. 159, S. 585. — 19. Flanagan, C. J.: Arch. Path. 1954, Bd. 58, H. 6, S. 588. — 20. Foda, M. S., und Shfeek, M. A.: Obstetr. Gynec. 1959, Bd. 13, S. 226. — 21. Fox, H. J.: Am. J. Path. 1942, Bd. 18, S. 223. — 22. Freda, W. J., und Montimurro, J. A.: Am. J. Obstetr. Gynec. 1959, Bd. 77, S. 651. — 23. Gaines, A.: Am. J. Obstetr. Gynec. 1936, Bd. 32, S. 457. — 24. Geist: Ovarian Tumors. Paul B. Hoeber, Inc. Ny. 1942. — 25. Giaconne, J. S.: Ovarian Tumors. Contrib. Dept. Gynec, City Hosp., N.Y. 1946. — 26. Greene, Peckhom und Gardner: Histogenesis of a Brenner tumor by metaplasia of the rete epithelium. Zit. bei Greene. 27. Greene, O.: Am. J. Obstetr. Gynec. 1952, Bd. 64, S. 878. — 28. Jennings, R. C., und Irwin, W. T.: J. Obstetr. (London) 1956, Bd. 63, S. 914. — 29. Johndahl, Dockerty und Randall: Am. J. Obstetr. Gynec. 1955, Bd. 60, S. 160. — 30. Jonas, E. G.: J. Obstetr. Gynec. Brit. Emp. 1959, Bd. 66, S. 141. — 31. Kerpe, S., Black, M. B.,

und Speer, F.: Arch. Path. 1952, Bd. 54, S. 139. — 32. Kleine, H. O.: Z. Geburtsh. 1927, Bd. 114, S. 125. — 33. Kolonja, S., und Ulm, R.: Gynaekologia (Basel) 1951, Bd. 131, S. 158. — 34. Limburg: Nicht veröffentlicht; zit. bei E. Nowak und E. R. Nowak und MacKinlay. — 35. Lopez-Escobar, E.: An. Soc. Biol. Bogota 1955, Bd. 7, S. 35. — 36. Macciotta, M.: Riv. ital. Ginek. 1954, Bd. 37, S. 103. — 37. Macklinlay, J.: J. Obstetr. Gynec. Brit. Emp. 1956, Bd. 63, S. 58. — 38. Mandelstamm, W.: Arch. Gyn. 1932, Bd. 148, S. 494. — 39. Medina, J., und Salvatore, C. A.: Brenner Tumor of the ovary. An. gin. fac. Med. S. Paolo 1959, Bd. 6, S. 55; englische Zusammenfassung. — 40. v. Mengerhausen: Über Karzinome des Ovariums mit Ausschluß des karzinomatösen Zystoms. Dissertation Freiburg 1894. — 41. Menon und Veliath: J. Indian M.A. 1943, Bd. 12, S. 337. — 42. Meyer, R.: Arch. Gyn. 1932, Bd. 148, S. 540. — 43. Morris, F. W., und Skully: Endocrine Pathology of the Ovary. Mosby Comp., St. Louis 1958. — 44. Niesert, I. W.: Beiträge zur Klinik und Pathologie der Ovarialtumoren. Carl Marhold, Halle 1951. — 45. Nowak, E., und Jones: Am. J. Obstetr. Gynec. 1939, Bd. 38, S. 872. — 46. Nowak, E.: Hormonally aktive Ovarian Tumors. Saunders Comp., Philadelphia 1941. — 47. Numers, R.: Acta obstetr. gynec. Scand. 1945, Bd. 25, S. 14. — 48. Peck und Leary: Am. J. Obstetr. Gynec. 1952, Bd. 64, S. 1179. — 49. Pendl, O.: Wien. klin. Wschr. 1948, S. 414. — 50. Petri, E.: Zbl. Path. 1943, Bd. 81, S. 359. — 51. Pieragnoli, E.: Fol. endocrin. (Pisa) 1956, Bd. 9, S. 517. — 52. Plate, W. P.: Med. Tijdschrift Verlosk, 1938, S. 41. — 53. Plaut, A.: Arch. Gyn. 1933, Bd. 153, S. 97; Arch. Path. 1933, Bd. 16, S. 423. — 54. Rawson und Helman: Am. J. Obstetr. Gynec. 1955, Bd. 69, S. 429. — 55. Reagan, I. W.: Am. J. Obstetr. Gynec. 1950, Bd. 60, S. 1315. — 56. Reel, Ph.: Am. J. Obstetr. Gynec. 1958, Bd. 76, S. 872. — 57. Rewell, R. E.: J. Obstetr. (London) 1957, Bd. 64, S. 85. — 58. Rogers: Am. J. Obstetr. Gynec. 1943, Bd. 45, S. 896. — 59. Rowlands, B. C., Gersett, J. W., und King, P. A.: Brit. J. Surg. 1954, Bd. 41, S. 645. — 60. Schiller, W.: Arch. Gyn. 1934, Bd. 157, S. 65. — 61. Ders.: Surg. Gynec. Obstetr. 1940, Bd. 70, S. 773. — 62. Shaaban, A. H., Abdine, F. H., und Youssef, A. F.: J. Obstetr. Gynec. Brit. Emp. 1960, Bd. 67, S. 138. — 63. Stange, H. H.: Zbl. Gyn. 1956, S. 76, 81 und 129. — 64. Stange, H. H., und Schaumkell, K. W.: Zbl. Gyn. 1957, Bd. 79, S. 351. — 65. Stange, H. H.: Geburtsh. u. Frauenhk. 1957, Bd. 17, S. 63. — 66. Stohr, G.: Am. J. Obstetr. Gynec. 1956, Bd. 72, S. 389. — 67. v. Szathmary, F.: Arch. Gyn. 1933, Bd. 154, S. 390. — 68. Teoh, T. B.: J. Path. (Edinb.) 1953, Bd. 66, S. 433. — 69. Ders.: J. Path. (Edinb.) 1953, Bd. 66, S. 441. — 70. Ders: J. Path. (Edinb.) 1959, Bd. 78, S. 145. — 71. Töttermann, E.: Ann. chir. gynaec. Fenn. 1949, Bd. 38, S. 524. — 72. Varangot, E.: Gynèc. Obstétr. 1949, Bd. 38, S. 524. — 73. Walz, K.: Über seltene Brenner-Tumoren. Inaugural-Dissertation, Univ. Erlangen 1963. — 74. Zilliacus, H., und Töttermann, E.: Acta obstetr. Scand. (Stockh.) 1952, Bd. 31, S. 443.

Anschr. d. Verff.: 469 Herne/Westf., Ev. Krankenhaus, geburtsh.-gynäk. Abt.

Lebenslauf

Am 12. Dezember 1938 wurde ich, Karl Andreas Walz als Sohn des prakt. Tierarztes Dr. Andreas Theodor Walz und seiner Ehefrau Friederike, geb. Baier, zu Fürth i. B. geboren. 1943 verlor ich durch den Krieg meinen Vater.

Vom 1. 9. 1944 bis 15. 7. 1948 besuchte ich die Volksschule in Zirndorf (Krs. Fürth/B.), vom 1. 9. 1948 bis 15. 7. 1957 das Humanistische Gymnasium Fürth/B. Dort legte ich im Juli 1957 die Reifeprüfung ab.

Seit 1. November 1957 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Medizin. Im Juli 1958 legte ich den Naturwissenschaftlichen Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung, im Februar 1960 die Ärztliche Vorprüfung ab. Während des klinischen Teils des Medizinstudiums studierte ich weiterhin an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Mit dem 12. Juli 1963 schloß ich das Medizinstudium mit der Ablegung des Medizinischen Staatsexamens an der Universität Erlangen-Nürnberg ab.